

Offenlegungsschrift 25 04 252

⑩ Aktenzeichen: P 25 04 252.8
⑪ Anmeldetag: 1. 2. 75
⑫ Offenlegungstag: 21. 8. 75

⑬ Unionspriorität:
⑭ ⑮ ⑯ 18. 2. 74 Schweden 7402101

⑰ Bezeichnung: Heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

⑱ Anmelder: Aktiebolaget Hässle, Mölndal (Schweden)

⑲ Vertreter: Wilrath, H.H., Dr.; Weber, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Seiffert, K., Dipl.-Phys.; Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

⑳ Erfinder: Bernsson, Peder Bernhard; Ingemar, Stig Ake; Garberg, Lars Erik; Mölnlycke (Schweden)

Dr. Hans-Hermann Willrath
Dr. Dieter Weber
Dipl.-Phys. Klaus Seiffert
PAVENTANWÄLTE

D - 62 WIESBADEN 29.1.1975
Postfach 1327 II/ep
Gustav-Freytag-Straße 25
Tel. (0 61 21) 37 27 50
Telegrammaddress: WILLPATENT

KH 405-1

2504252

AB Hässle
S 431 20 Mölndal 1 / Schweden

Heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu
deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

Priorität: v. 18. Februar 1974 in Schweden
Ann.No.: 74 02 101-5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit
wertvollen Eigenschaften hinsichtlich der Beeinflussung der
Magensauresekretion bei Säugetieren einschließlich Menschen,
sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische
Präparate, die diese neuen Verbindungen enthalten.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zu
bekommen, die die Magensauresekretion beeinflussen. Noch ein
anderes Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen zu erhalten,
die exogen oder endogen angeregte Magensauresekretion hemmen,
um so Verbindungen für eine Behandlung unter anderem von
Ulcus pepticum zu erhalten.

- 2 -

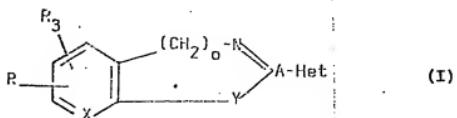
509834/1016

204252

Ein anderes Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen zu bekommen, die die Magensäuresekretion stimulieren, um so Verbindungen für die Behandlung von Verdauungsstörungen infolge niedriger Magensäureproduktion im Magen-Darmkanal zu bekommen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der nachfolgenden Formeln solche Eigenschaften besitzen.

A. Neue Verbindungen nach der Erfindung sind jene der allgemeinen Formel I

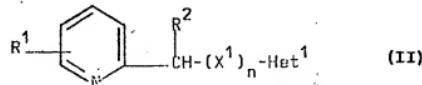


worin R und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, Carboxygruppen, Carboalkoxygruppen, Carboalkoxyalkylgruppen, Carbamoylgruppen, Carbamoyloxygruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Hydroxyalkylgruppen und Acylreste in irgendeiner Stellung bedeuten, o eine ganze Zahl von 0 bis 1 ist, X eine der Gruppen =CH oder =N bedeutet, Y eine der Gruppen =NR⁴, =CH₂, -CH=CH- oder -CH₂NH- bedeutet, worin R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe oder eine Carboalkoxygruppe bedeutet, A eine S, N oder nur C enthaltende gerade oder verzweigte Kette bedeutet und Het einen 2-Imidazolyl-, 2-Imidazolinyl-, 2-Thiazolyl-, 2-Thiazolinyl-, 2-Chinolyl-,

2-Piperidyl- oder 2-Pyridylrest bedeutet, die außerdem substituiert sein können, wobei, wenn Het 2-Pyridyl ist, $\text{A} = \text{SCH}_2^-$, $\text{Y} = \text{NH}$, $\text{X} = \text{CH}/\text{R}$ und R^3 nicht beide Wasserstoffatome, nicht $5-\text{CH}_3$ und $6-\text{CH}_3$, nicht Wasserstoff und $5-\text{NO}_2$ und nicht Wasserstoff und $5-\text{Cl}$ bedeuten und, wenn Het 2-Pyridyl ist, $\text{A} = \text{SCH}_2^-$, $\text{Y} = \text{NH}$, $\text{X} = \text{N}-$ ist R und R^3 nicht beide Wasserstoffatome bedeuten, sowie die therapeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

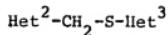
B. Verbindungen nach der Erfindung sind jene der allgemeinen

Formel II



worin R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, Carboxygruppe, Carboalkoxygruppe, Carboalkoxalkylgruppe, Carbamoylgruppe, Carbamoylalkylgruppe, Hydroxylgruppe, Alkoxygruppe, Hydroxylalkylgruppe oder Acylgruppe in irgendeiner Stellung bedeutet, R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, $\text{X}^1 = \text{S}$ oder $= \text{NH}$ bedeutet, $n = 0$ oder 1 ist, Het¹ ein 2-Imidazolyl-, 2-Imidazoninyl-, 2-Oxazolinyl- oder 2-Thiazolinylrest bedeutet, die außerdem substituiert sein können, oder die therapeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

C. Verbindungen nach der Erfindung sind auch jene der allgemeinen Formel III



(III)

worin Het² ein Imidazolyl- oder Thiazolylrest ist und Het³ ein Imidazolinylrest oder Thiazolinylrest ist, und die therapeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Die Alkylgruppen R und R³ der Formel I sind zweckmäßig Alkylgruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. So kann die Alkylgruppe R Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl sein.

Die Halogenatome R und R³ sind Fluor, Jod, Brom und Chlor, vorzugsweise Brom und Chlor.

Die Carboxygruppen R und R³ sind beispielsweise die Gruppe HOOC-.

Die Carboalkoxygruppen R und R³ sind etwa die Gruppen Alkyl-O-OC-, worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome, hat. Carboalkoxygruppen R und R³ sind beispielsweise Carbomethoxy (CH₃OOC-), Carboäthoxy (C₂H₅OOC-).

Carboalkoxyalkylgruppen R und R³ sind etwa die Gruppen Alkyl-OOC-alkyl¹-, worin die Alkylgruppe bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome und die Alkyl¹-Gruppe bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome hat, wie Carbo-

methoxymethyl ($\text{CH}_3\text{OOCCH}_2^-$), Carbomethoxyäthyl ($\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{H}_4^-$), Carbäthoxymethyl ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2^-$) und Carbäthoxyäthyl ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2\text{H}_4^-$).

Carbamoylgruppen R und R³ sind beispielsweise die Gruppe H₂NCO-.

Carbamoylalkylgruppen R und R³ sind die Gruppen H₂NCO-Alkyl-, worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome besitzt, wie Carbamoylmethyl

(H₂^ONCCH₂⁻), und Carbamoyläthyl (H₂^ONCC₂H₄⁻).

Alkoxygruppen R und R³ sind zweckmäßig Alkoxygruppen mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.

Hydroxyalkylgruppen R und R³ haben zweckmäßig bis zu 7 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigtkettig, wie beispielsweise Hydroxymethyl, 1-Hydroxypropyl-2, 1-Hydroxyäthyl-2 oder 1-Hydroxy-2-methylpropyl-2.

Acylgruppen R und R³ haben vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl (H^OC-; CH₃^O-; CH₃CH₂^O-)

Acy1 R⁴ hat vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome, wie

O O O
" " "
Formyl (HC=O), Acetyl (CH₃C=O) oder Propionyl (CH₃CH₂C=O).

Carboalkoxygruppen R⁴ sind zweckmäßig die Gruppe Alkyl-O-OC-, worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome besitzt, wie Carbomethoxy (CH₃OOC-) und Carbäthoxy (C₂H₅OOC).

Die zweibindige Gruppe A kann beispielsweise eine Methylen-thiogruppe, Thiomethylengruppe, Thio(methyl)-methylengruppe, (Methyl)-methylthiogruppe, Methylenaminogruppe, Äthylen-aminogruppe, Aminomethylengruppe, Methylenaminomethylengruppe, Methylenengruppe, Äthylengruppe, Propylenengruppe, (Methyl)-methylengruppe, (Methyl)-äthylengruppe, Vinylengruppe oder Propenengruppe sein.

Die heterocyclischen Gruppen Het, Het¹, Het² und Het³ können außerdem durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein. Solche Alkylgruppen sind vorzugsweise niedermolekulare Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl oder Propyl. Derartige Halogensubstituenten sind vorzugsweise Chlor oder Brom.

Die heterocyclischen Gruppen Het, Het¹, Het² und Het³ sind vorzugsweise in 2-Stellung gebunden, doch kann die Gruppe Het² auch in 4-Stellung an den Rest des Moleküls gebunden sein.

Die Alkylgruppe R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Alkylgruppen R und R³ und kann somit beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl sein.

Das Halogenatom R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Halogenatome R und R³ und ist somit vorzugsweise Brom oder Chlor.

Die Carboxygruppe R¹ hat dieselbe Bedeutung wie die Carboxygruppen R und R³.

Die Carboalkoxygruppe R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Carboalkoxygruppen R und R³ und ist beispielsweise Carbo-methoxy oder Carbäthoxy.

Die Carboalkoxyalkylgruppe R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Carboalkoxyalkylgruppen R und R³ und ist beispielsweise Carbomethoxymethyl, Carboäthoxymethyl, Carbomethoxyäthyl oder Carbäthoxyäthyl.

Die Carbamoylgruppe R¹ besitzt die gleiche Bedeutung wie die Carbamoylgruppen R und R³.

Die Carbamoylalkylgruppe R¹ besitzt die gleiche Bedeutung wie die Carbamoylalkylgruppen R und R³ und ist beispielsweise Carbamoylmethyl oder Carbamoyläthyl.

Die Alkoxygruppe R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Alkoxygruppen R und R³ und ist beispielsweise Methoxy- Äthoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.

Die Hydroxyalkylgruppe R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Hydroxyalkylgruppen R und R³ und ist beispielsweise Hydroxymethyl, 1-Hydroxypropyl-2, 1-Hydroxyäthyl-2, 1-Hydroxy-2-methylpropyl-2.

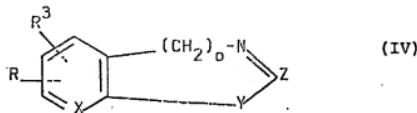
Die Acylgruppe R¹ hat die gleiche Bedeutung wie die Acylgruppen R und R³ und ist beispielsweise Formyl, Acetyl oder Propionyl.

Die Alkylgruppe R² hat die gleiche Bedeutung wie die Alkylgruppe R¹ und kann somit beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl sein.

Die Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Somit können Verbindungen der obigen Formel I dadurch hergestellt werden, daß man

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



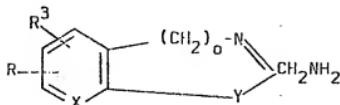
worin R, R³, X, O und Y die obige Bedeutung haben und Z SH oder NH₂ oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel V



(V)

worin Het die obige Bedeutung und z^1 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe oder SH oder NH₂ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

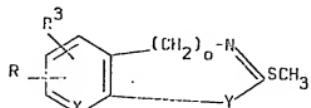
worin R, R³, X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII)

worin Het die obige Bedeutung hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umsetzt oder

c. eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

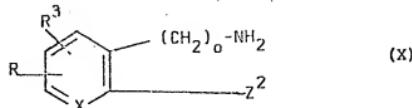
worin R, R³, X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



(IX)

worin Het die obige Bedeutung hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umsetzt oder

d. eine Verbindung der allgemeinen Formel X



worin R, R³, o und X die obige Bedeutung haben und z² NH₂ bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI

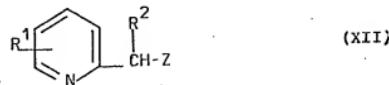


(XI)

worin Het die obige Bedeutung hat und D eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umsetzt und bei allen diesen Verfahren die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ihre therapeutisch verträglichen Salze überführt.

Weiterhin können Verbindungen der obigen Formel II in der Weise hergestellt werden, daß man

e. eine Verbindung der allgemeinen Formel XII



worin R¹, R² und z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII

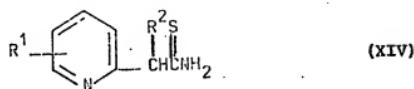


(XIII)

worin z¹ und Het¹ die obige Bedeutung haben, unter Bildung

einer Verbindung der Formel II umsetzt oder

f. eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



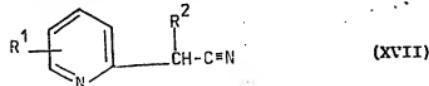
unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt oder

g. eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel XIV, worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI



worin Z^4 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel II umsetzt oder

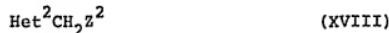
h. eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII,



worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel XVI unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt.

Weiterhin können Verbindungen der Formel III hergestellt werden, indem man

i. eine Verbindung der allgemeinen Formel XVIII.



worin Het^2 die obige Bedeutung hat und z^2 SH oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX



worin Het^3 die obige Bedeutung hat und z^3 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe oder SH bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt.

In den obigen Reaktionen können z , z^1 , z^2 , z^3 und z^4 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe sein.

Eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe ist besonders eine solche Hydroxylgruppe, die mit einer starken anorganischen oder organischen Säure verestert ist, vorzugsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure, oder mit Schwefelsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure, wie einer starken aromatischen Säure, wie Benzolsulfinsäure, 4-Brombenzolsulfinsäure oder 4-Toluolsulfinsäure. Somit sind z , z^1 , z^2 , z^3 und z^4 vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod.

Je nach den Verfahrensbedingungen und dem Ausgangsmaterial bekommt man das Endprodukt entweder als freie Base oder in der Form von deren Säureadditionssalz, das ebenfalls innerhalb des Erfindungsgedankens liegt. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze erhalten werden, wie auch Hemiamino-, Sesqui- oder Polyhydrate. Die Säureadditions-salze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in ihre freie Base umgewandelt werden, indem man beispielsweise basische Mittel, wie Alkali, oder Ionenaustauscher verwendet. Andererseits können die erhaltenen freien Basen Salze mit organischen oder anorganischen Säuren bilden. Bei der Herstellung von Säureadditionssalzen werden vorzugsweise solche Säuren verwendet, die geeignete therapeutisch verträgliche Salze bilden. Solche Säuren sind beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure oder Pyruvsäure, Phenylsuccinsäure, Benzoesäure, p-Aminobenzoësäure, Anthranilsäure, p-Hydroxybenzoësäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Methylsulfonsäuren, Halogenbenzolsulfonsäuren, Toluolsulfonsäuren, Naphthylsulfonsäuren oder Sulfanilsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie beispielsweise Picrate, können als Reinigungsmittel der erhaltenen freien Basen dienen, wenn die freien Basen in ihre Salze umgewandelt, diese abgetrennt und dann aus ihnen die Basen wieder freigesetzt werden. Im Hinblick auf die enge Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in der freien Form und in der Form ihrer Salze ist es verständlich, daß gegebenenfalls bei Erwähnung der freien Verbindungen auch die entsprechenden Salze gemeint sind.

Einige der neuen Verbindungen können, je nach der Auswahl der Ausgangsmaterialien und des Verfahrens, als optische Antipoden oder Racemat vorliegen, oder sie können, wenn sie wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, als ein Isomerengemisch (Racematgemisch) vorliegen.

Die erhaltenen Isomerengemische (Racematgemische) können, je nach den physikalisch-chemischen Unterschieden der Komponenten in die beiden stereoisomeren, (diastereomer) reinen Racemate getrennt werden, wie durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Das erhaltene Racemat kann nach bekannten Methoden aufgetrennt werden, wie beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch eine Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, die Salze der Verbindung bilden, und Trennung der so erhaltenen Salze, wie auf Grund ihrer unterschiedlichen Lös-

lichkeit in den Diastereomeren, woraus die Antipoden durch den Einfluß eines geeigneten Mittels freigesetzt werden können. Zweckmäßig brauchbare optisch aktive Säuren sind beispielsweise die L- und D-Formen von Weinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chinasäure. Vorzugsweise wird der aktiver Teil der beiden Antipoden isoliert.

Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie neu sein sollten, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Bei der klinischen Verwendung werden die Verbindungen nach der Erfindung normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in der Form eines pharmazeutischen Präparates verabreicht, das eine aktive Komponente entweder als freie Base oder als pharmazeutisch verträgliches, nichtgiftiges Säure-additionssalz, wie als Hydrochlorid, Lactat, Acetat, Sulfamat oder dergleichen, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial enthält. Dabei betrifft die Erwähnung der neuen Verbindungen nach der Erfindung hier entweder die freie Aminbase oder deren Säureadditions-salze, selbst wenn die Verbindungen allgemein oder speziell beschrieben sind, vorausgesetzt, daß der Context, in welchem solche Ausdrücke verwendet werden, wie beispielsweise die Ausführungsbeispiele, mit dieser breiten Bedeutung in Übereinstimmung steht. Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel

2504252

sein. Diese pharmazeutischen Präparate sind ein weiteres Ziel der Erfindung. Gewöhnlich liegt die Menge an aktiver Verbindung zwischen 0,1 und 95 Gew.-% des Präparates, zweckmäßig zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, in Präparaten für Injektion und zwischen 2 und 50 Gew.-% in Präparaten für orale Verabreichung.

Bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate, die eine Verbindung nach der vorliegenden Erfindung enthalten, in der Form von Dosierungseinheiten für orale Verabreichung, kann die ausgewählte Verbindung mit einem festen, pulverförmigen Träger, wie beispielsweise Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine, sowie mit einem Antreibungsmittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglykolwachsen oder dergleichen, vermischt und zu Tabletten gepreßt werden. Wenn überzogene Tabletten beziehungsweise Dragees erwünscht sind, können die wie oben hergestellten Kerne mit konzentrierter Zuckerlösung überzogen werden, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talcum, Titan-dioxid oder dergleichen enthalten kann. Außerdem können die Tabletten mit einem in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelösten Lack überzogen werden. Diesem Überzug kann ein Farbstoff zugesetzt werden, um leicht zwischen Tabletten mit unterschiedlichen aktiven Verbindungen oder mit unterschiedlichen Mengen der aktiven Verbindung zu unterscheiden.

509834/1016

2504252

Bei der Herstellung weicher Gelatinekapseln (perlformiger geschlossener Kapseln), die aus Gelatine und beispielsweise Glycerin bestehen, oder bei der Herstellung ähnlicher geschlossener Kapseln, wird die aktive Verbindung mit einem pflanzlichen Öl vermischt. Harte Gelatinekapseln können Granulien der aktiven Verbindung in Kombination mit einem festen, pulverförmigen Träger, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke (wie beispielsweise Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten oder Gelatine, enthalten.

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einer neutralen Fettgrundlage enthalten, oder sie können in der Form von Gelatine-Rektalkapseln hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einem pflanzlichen Öl oder Paraffinöl enthalten.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, wie beispielsweise als Lösungen, die etwa 0,2 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% der beschriebenen aktiven Substanz enthalten, wobei der Rest aus Zucker und einem Gemisch von Äthanol, Wasser, Glycerin und Propylenglykol besteht. Gegebenenfalls können solche flüssigen Präparate auch Färbemittel, Geschmacksmittel, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel enthalten.

509834/1016

2504252

Lösungen für parenterale Verabreichung durch Injektion können als eine wässrige Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes der aktiven Verbindung hergestellt werden, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 0,10 Gew.-%. Diese Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffersubstanzen enthalten und zweckmäßig in Ampullen unterschiedlicher Dosierungseinheit untergebracht werden.

Die Herstellung pharmazeutischer Tabletten für perorale Verwendung erfolgt gemäß der folgenden Methode:

Die betreffenden festen Substanzen werden auf eine bestimmte Teilchengröße gemahlen oder gesiebt. Das Bindemittel wird homogenisiert und in einer bestimmten Lösungsmittelmenge suspendiert. Die therapeutische Verbindung und erforderliche Hilfsstoffe werden unter kontinuierlichem und konstantem Mischen mit der Bindemittellösung vermengt und derart befeuchtet, daß die Lösung gleichförmig in der Masse verteilt wird, ohne irgendwelche Teile überzubefeuchten. Die Lösungsmittelmenge wird gewöhnlich so eingestellt, daß die Masse eine Konsistenz erhält, die an feuchten Schnee erinnert. Die Befeuchtung des pulverförmigen Gemisches mit der Bindemittellösung bewirkt, daß die Teilchen etwas zu Aggregaten aneinander haften, und das wirkliche Granulierverfahren erfolgt in der Weise, daß die Masse durch ein Sieb in der Form eines rostfreien Netzes mit einer Maschengröße von etwa 1 mm gepreßt wird. Die Masse wird dann in dünner Schicht

509834/1016

2504252

auf einem Boden ausgebreitet, um in einer Trockenkammer getrocknet zu werden. Dieses Trocknen erfolgt während 10 Stunden und sollte sorgfältig standardisiert werden, da der Wasserdampfgehalt des Granulats von äußerster Wichtigkeit für das anschließende Verfahren und für die Eigenschaften der Tabletten ist. Trocknen in einer Wirbelschicht ist ebenfalls möglich. In diesem Fall wird die Masse nicht auf einem Boden ausgebreitet, sondern in einen Behälter mit einem Netzboden gegossen.

Nach der Trockenstufe werden die Granulien derart gesiebt, daß man die gewünschte Teilchengröße bekommt. Unter bestimmten Umständen muß Pulver entfernt werden.

Zu dem sogenannten Endgemisch werden zerlegende, reibungsvermindernde und Haftung verminderte Mittel zugesetzt. Nach diesem Vermischen soll die Masse ihre richtige Zusammensetzung für die Tablettierungsstufe haben.

Die gereinigte Tablettenpresse wird mit einem bestimmten Satz von Stempeln und Preßwerkzeugen versehen, worauf die geeignete Einstellung für das Gewicht der Tabletten und den Kompressionsgrad ausgetestet wird. Das Gewicht der Tablette ist entscheidend für die Größe der Dosis in jeder Tablette und wird berechnet, indem man von der Menge an therapeutischem Mittel in den Granulien ausgeht. Der Kompressionsgrad beeinflußt die Größe der Tablette, ihre Festigkeit und ihre Fähigkeit, in Wasser zu zer gehen. Besonders bezüglich der

- 20 -

509834/1016

2504252

beiden letzteren Eigenschaften bedeutet die Auswahl des Kompressionsdruckes (0,5 bis 5 Tonnen) etwas wie eine Gleichgewichtsstufe. Wenn die richtige Einstellung erfolgt ist, beginnt man mit der Tablettenherstellung, die mit einer Geschwindigkeit von 20 000 bis 200 000 Tabletten/Stunde erfolgt. Das Pressen der Tabletten erfordert unterschiedliche Zeiten und hängt von der Größe des Ansatzes ab.

Die Tabletten werden von anhaftendem Pulver in einer speziellen Apparatur befreit und dann in einer geschlossenen Packung gelagert, bis sie ausgeliefert werden.

Viele Tabletten, besonders jene, die rauh oder bitter sind, werden mit einem Überzug beschichtet. Dies bedeutet, daß sie mit einer Zuckerschicht oder irgendeinem anderen geeigneten Überzug beschichtet werden.

Die Tabletten werden gewöhnlich von Maschinen mit einem elektronischen Zählwerk verpackt. Die unterschiedlichen Verpackungstypen bestehen aus Glas- oder Kunststoffdosen, doch auch aus Schachteln, Röhrchen und speziellen, für eine Dosierung eingerichteten Packungen.

Die Tagesdosis der aktiven Substanz variiert und hängt von der Verabreichungsart ab, doch liegt sie nach einer Faustregel bei 100 bis 400 mg/Tag aktiver Substanz bei peroraler Verabreichung und bei 5 bis 20 mg/Tag bei intravenöser Verabreichung.

- 21 -

509834/1016

2504252

In den folgenden Beispielen sind die Temperaturen als Celsius-Grade angegeben.

Die Ausgangsmaterialien in den nachfolgenden Beispielen wurden folgendermaßen hergestellt:

Eine 1,2-Diaminoverbindung, wie o-Phenyldiamin, wurde mit Kaliummethylxanthat (gemäß Org.Synth., Band 30, Seite 56) unter Bildung eines 2-Mercaptobenzimidazols umgesetzt.

2-Chlormethylpyridin wurde durch Umsetzung von 2-Hydroxymethylpyridin mit Thionylchlorid (gemäß Arch.Pharm., Band 26, Seiten 448 bis 451 (1956)) hergestellt.

2-Chlormethylbenzimidazol wurde durch Kondensation von o-Phenyldiamin mit Chloressigsäure hergestellt.

Beispiel 1

0,1 Mol 4-Methyl-2-mercaptobenzimidazol wurde in 20 ml Wasser und 200 ml Äthanol mit einem Gehalt von 0,2 Mol Natriumhydroxid gelöst. 0,1 Mol 2-Chlormethylpyridinhydrochlorid wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Natriumchlorid wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Eine äquivalente Menge konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde zugesetzt, worauf das Monohydrochlorid von $\text{Z}\text{-Pyridyl-methylthio}$ -4-methyl-2-benzimidazol isoliert wurde.

Ausbeute 0,05 Mol, Schmelzpunkt 137°C.

- 22 -

509834/1016

2504252

Beispiele 2 bis 18

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1. Die Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Beispiel 19

15,3 g Äthylenthioharnstoff wurden in 200 ml Isopropanol dispergiert, und das Gemisch wurde unter Röhren zum Sieden erhitzt. 25,1 g 2-Chlormethylbenzimidazol wurden in kleinen Anteilen zugesetzt, worauf das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit Äthylacetat verdünnt. Die dabei erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute an 2-*[(2-Chlormethylthio)-methylthio]-imidazolin* 29,6 g (73 %), F. = 132°C als Hydrochlorid.

Beispiele 20 bis 23

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 19. Die so erhaltenen Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle I enthalten.

Beispiel 24

Ein Gemisch von 11 g 2-Aminomethylbenzimidazol, 7 g S-Methyl-mercaptopthiazolin-hydrojodid und 14 g Kaliumcarbonat in 150 ml Methanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die gebildeten Salze wurden dann abfiltriert, und die Lösung wurde im Vakuum eingedampft.

509834/1016

2504252

Der Rückstand wurde in absolutem Äthanol aufgelöst, worauf das Hydrochlorid unter Verwendung von mit HCl gesättigtem Äthanol ausgefällt wurde. Ausbeute an 2--(2-Benzimidazolyl-methylamino)-7-thiazolin 5 g, F. > 240°C als Hydrochlorid.

Beispiel 25

15,1 g 2-Pyridinpropionsäure und 10,8 g o-Phenyldiamin wurden 40 Minuten in 100 ml 4 n HCl gekocht. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Ammoniak neutralisiert. Die neutrale Lösung wurde dann mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst, worauf eine äquivalente Menge an konzentrierter HCl zugesetzt wurde. Das ausgefällte Hydrochlorid wurde nach dem Kühlen abfiltriert und das Salz aus absolutem Äthanol mit etwas Äther umkristallisiert. Ausbeute an 2--(2-Pyridyl)-äthyl-7-benzimidazol 4,3 g, F.= 225°C als Hydrochlorid.

Beispiel 26

2--(2-Pyridyl)-äthenyl-7-benzimidazol wurde gemäß Beispiel 25 hergestellt.

Beispiel 27

13,5 g (0,05 Mol) 2--(2-Pyridylmethylthio)-7-benzimidazol-hydrochlorid, 3,9 g (0,05 Mol) Acetylchlorid und 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin wurden in 100 ml Acetonitril aufgelöst. Das Gemisch wurde in einem Wasserbad von 40°C 30 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die gebildeten Kristalle

509834/1016

le abfiltriert und in Wasser suspendiert, um das Triäthylaminhydrochlorid zu lösen. Der Rest, 2-2-Pyridylmethylthio7-N-acetylbenzimidazol, wurde abfiltriert. Ausbeute 7,2 g (51 %), F.= 119 bis 124°C als Base.

Beispiel 28

2-2-Pyridylmethylthio7-N-methoxycarbonylbenzimidazol wurde gemäß Beispiel 27 hergestellt.

Beispiel 29

2-2-Pyridylmethylthio7-3H-chinazolin wurde gemäß Beispiel 1 hergestellt, F.=182°C als Dihydrochlorid (Tabelle I).

Beispiel 30

2-2-Pyridylmethylthio7-(4,5-benz)-1,3-homopiperazin-1-en, F.> 250°C als Hydrochlorid (Tabelle I), wurde gemäß Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 31

0,05 Mol 2-Chlormethylpyridin und 0,055 Mol Xthylenthioharnstoff wurden in 100 ml Methanol gelöst, worauf die Lösung 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde aus Methanol-Xthylacetat umkristallisiert. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethylthio7-imidazolin 9,0 g, F.=190°C als Dihydrochlorid.

Beispiele 32 bis 35

Diese Verbindungen wurden gemäß Beispiel 31 hergestellt. Die gewonnenen Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle II aufgeführt.

2504252

Beispiel 36

16,4 g Chlormethylpyridinhydrochlorid wurden in 300 ml

Aceton zusammen mit 27,6 g K₂CO₃ suspendiert. 10 g

2-Mercaptoimidazol wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde
etwa 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das Aceton wurde verdampft und der Rückstand zwischen 250 ml
2 n HCl und Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wur-
de alkalisch gemacht und dann mit Äthylacetat extrahiert,
welches nach dem Trocknen mit Kohle behandelt wurde. Das
Hydrochlorid wurde unter Verwendung von gasförmigem HCl aus-
gefällt, abfiltriert und mit heißem Acetonitril gewaschen.

Ausbeute an 2-β-Pyridylmethylthio-7-imidazol 16,4 g,
F.=155°C als Hydrochlorid.

Beispiele 37 bis 39

Diese Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle II
aufgeführt und wurden gemäß Beispiel 36 gewonnen.

Beispiel 40

6 g 2-Pyridylthioacetamid und 3,2 g Äthylendiamin wurden auf
einem Ölbad 3 Stunden auf 150°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt
wurde in 2 n HCl gelöst und mit Methylenchlorid gewaschen. Die
wässrige Phase wurde alkalisch gemacht und mit Methylenchlo-
rid extrahiert, das im Vakuum eingedampft wurde. Der Rück-
stand wurde in Methanol aufgelöst, worauf mit HCl gesättigtes
Äthylacetat zugesetzt wurde. Das ausgefällte Hydrochlorid
wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert. Die Ausbeute an

509834/1016

2504252

2-2-Pyridylmethyl7-imidazolin betrug 5,5 g, F.=223°C als Hydrochlorid.

Beispiel 41

0,23 Mol Äthyldiaminmono-p-toluolsulfonat und 0,23 Mól 2-Cyanomethylpyridin wurden auf einem Sandbad 2 Stunden auf 250°C erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und in 2 n HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Äther gewaschen und dann alkalisch gemacht. Die alkalische wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die Lösungsmittelphase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, dem mit HCl gesättigtes Äthylacetat zugesetzt wurde. Das ausgefällt Hydrochlorid wurde abfiltriert und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethyl7-imidazolin 9,5 g, F.=223°C als Hydrochlorid.

Beispiel 42

5,4 g 2-Aminomethylpyridin und 13 g S-Methylmercaptopthiazolinhydrojodid wurden in 150 ml Methanol gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wurde verdampft und der Rückstand aus Isopropanol-Äthylacetat kristallisiert. Die Kristalle wurden in Wasser gelöst, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde getrocknet und das Hydrochlorid mit HCl-gas ausgefällt. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazolin 5,5 g, F.= 195 bis 215°C als Hydrochlorid.

509834/1016

2504252

Beispiel 43

0,05 Mol 2-Chlormethylpyridinhydrochlorid, 0,05 Mol 2-Amino-thiazol und 0,1 Mol Kaliumcarbonat wurden in 200 ml Aceton gelöst, und diese Lösung wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das so gebildete Kaliumchlorid wurde abfiltriert und das Aceton verdampft. Der Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst und das Hydrochlorid unter Verwendung von mit HCl gesättigtem Äthanol ausgefällt. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazol 2,2 g.

Beispiel 44

29 g 2-Pyridylthioacetamid wurden in 200 ml Aceton gelöst, worauf 15 ml Chloraceton tropfenweise zugesetzt wurden. Die Lösung wurde 48 Stunden unter einer N₂-Atmosphäre gerührt. 14 g des gebildeten Hydrochlorids von 2-Pyridylthioacetamid wurden abfiltriert, worauf das Lösungsmittel im Vakuum verdampft wurde. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, und das Hydrochlorid wurde durch Einführung von gasförmigem HCl ausgefällt. Das 2-2-Pyridylmethyl7-(4-methyl)-thiazol wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 74 %, F.= 180°C als Dihydrochlorid.

Beispiel 45

11,8 g 2-Cyanomethylpyridin, 12,4 g 2-Aminoäthanthiol (Cyasteaminhydrochlorid) und 15,2 g K₂CO₃ wurden in 150 ml absolutem Äthanol suspendiert. Das Gemisch wurde auf einem Wasserbad 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rück-

509834/1016

2504252

stand wurde bei 100 bis 120°C/3 mm Hg destilliert. Das 2-4-Pyridylmethyl⁷-thiazolin wurde aus Äthanol-Ätter umkristallisiert. Ausbeute 5,4 g, F.= 155°C als Hydrochlorid.

Beispiel 46

2-4-(2-Methylthiazolyl)-methylthio⁷-imidazolin wurde gemäß Beispiel 31 hergestellt.

Beispiel 47

2-4-Imidazolylmethylthio⁷-thiazolin, F.= 125 bis 145°C, wurde gemäß Beispiel 36 hergestellt.

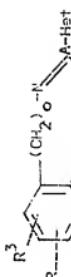
Beispiel 48

2-4-Thiazolylmethylthio⁷-imidazolin, F.= 221°C als Hydrochlorid, wurde gemäß Beispiel 31 hergestellt.

509834/1016

2504252

Tabelle I
Verbindungen der Formel I



Bei- spiel	R³	R²	c	X	Y	R⁴	A	Het	F. °C	F. °C
1	H	4-CH₃	C	NR⁴	H	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl	137-83	(2-HCl)	
2	6-CH₃	4-CH₃	C	NR⁴	H	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl	230	(HCl)	
3	H	5-C(=O)C₂H₅	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl	180	(HCl)	
4	C(=O)	4-CH₃	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl	180	(HCl)	
5	H	5-CH₂C₂H₅	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl	155-95	(2-HCl)	
6	H	5-CH	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl			
7	H	5-COC₂H₅	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl			
8	H	5-COOH	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl			
9	H	5-COC₂H₅	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Pyridyl			
10	H	H	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-(6-Methylpyridyl)	121	(HCl)	
11	H	H	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-(6-Chloropyridyl)	45	(Base)	
12	H	H	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-(4-Chloropyridyl)			
13	H	H	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-(5-Methylpyridyl)	134	(HCl)	
14	H	H	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Piperidyl			
15	H	H	O	CH	NR⁴	-SCH₂ ⁻	2-Chinolyl	144-63	(HCl)	

(Fortsetzung.)

BAD ORIGINAL

509834/1016

- 30 -

2504252

Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	R ³	R	o	X	Y	R ⁴	A	H ₂ T	F.	C
16	H	$\text{H}_2\text{C}\text{OH}$	o	CH	NR ⁴	H	-SCH ₂ -	2-Pyridyl		
17	H	H	o	CH	=CH-	-	-CH ₂ S-	2-Imidazolyl	192	(HCl)
18	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ NH-	2-Imidazolinyl	> 240	
19	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ S-	2-Imidazolinyl	132	(HCl)
20	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ S-	2-Pyridyl	185	(HCl)
21	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ S-	2-Thiazolyl	144	(Base)
22	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ S-	2-Thiazolinyl carboni- sier		
23	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-S-OH(CH ₃) ₂ -	2-Pyridyl	165	(HCl)
24	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ NH-	2-Thiazolinyl	> 240	(HCl)
25	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH ₂ CH ₂ -	2-Pyridyl	225	(HCl)
26	H	H	o	CH	NR ⁴	H	-CH=CH-	2-Pyridyl		
27	H	H	o	CH	NR ⁴	COCl ₃	-SCH ₂ -	2-Pyridyl	119-24	(Base)
28	H	H	o	CH	NR ⁴	COOCH ₃	-SCH ₂ -	2-Pyridyl		
29	H	H	o	CH	CH ₂ NH ²⁺	-	-SCH ₂ -	2-Pyridyl	182	(2 · HCl)
30	H	H	o	CH	CH ₂ NH ²⁺	-	-SCH ₂ -	2-Pyridyl	> 250	(HCl)

509834/1016

- 31 -

D&D ORIGINAL

Tabelle II
Verbindungen der Formel II



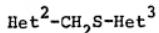
Bei- spiel	R ²	n	X ¹	Ht ¹	F.	°C
3: 31	H	1	S	2-Imidazoliny1	223	(2·HCl)
32	H	-	S	2-Imidazoliny1	190	(2·HCl)
33	--CH_3	-	S	2-Imidazoliny1	97-101	(Base)
34	H	-	S	2- $\text{--}^4\text{-Methylimidazoliny1}$ ⁷	140-62	(HCl)
35	H	-	S	2- $\text{--}^4\text{-Methylimidazoliny1}$ ⁷	130	(HCl)
36	H	1	S	2-Imidazolyl	155	(2·HCl)
37	H	1	S	2-Oxazoliny1	125	(HCl)
38	H	1	S	2-Thiazoliny1	100	(HCl)
39	H	1	S	2-Thiazoliny1	170	(HCl)
40	H	0	-	2-Imidazoliny1	223	(2·HCl)
41	H	0	-	2-Imidazoliny1	223	(2·HCl)
42	H	1	NH	2-Thiazoliny1	193-215	(HCl)
43	H	1	NH	2-Thiazoliny1		
44	H	0	-	2- $\text{--}^4\text{-Methylthiazoliny1}$ ⁷	180	(HCl)
45	H	0	-	2-Thiazoliny1	155	(HCl)

BAD ORIGINAL

2504252

Tabelle III

Verbindungen der Formel III



Bei- spiel	Het^2	Het^3	F. °C
46	4(2-Methylthiazolyl)	2-Imidazolinyl	
47	4-Imidazolyl	2-Thiazolinyl	125-45 (Basis)
48	4-Thiazolyl	2-Imidazolinyl	221 (HCl)

biologische Wirkung

Die Verbindungen nach der Erfindung besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaft als magensäurebeeinflussende Verbindungen.

So wurden bei einer Testmethode für Verbindungen mit Sekretionsaktivität Hunde als Versuchstiere verwendet. Das Testen erfolgte mit akuten Hundeexperimenten mit einer modifizierten Perfusionstechnik.

Der Magen des anästhesierten Hundes wurde mit einer Röhre durch die Speiseröhre zur Einführung von Flüssigkeit und mit einer anderen Röhre über den abgebundenen Pylorus durch den Zwölffingerdarm für einen Ablauf von Flüssigkeit versehen. Salzlösung wurde in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht eingetrüfelt, und diese Flüssigkeit wurde alle 15 Minuten verändert.

509834/1016

2504252

Die aufgefangenen Proben wurden mit 0,04 n NaOH unter Verwendung eines automatischen Radiometertitriergerätes auf pH 7,0 titriert, und die Säureabgabe je 15 Minuten wurde berechnet (Sammelzeiträume)

Magensauresekretion wurde durch Pentagastrin in einer Menge von 1 bis 2 μ g/kg und Stunde induziert und ergab eine übermaximale Sekretionsreaktion.

Testverbindungen in einer 0,5 %-igen Methocelsuspension wurden in den Zwölffingerdarm nahe der Abbindung wenigstens 2 Stunden nach Beginn der Stimulierung verabreicht, wenn die Sekretion einen konstanten Grad während drei aufeinanderfolgender Perioden von 15 Minuten erreicht hatte.

Die Magensauresekretion wurde aufgezeichnet, wobei man fand, daß alle Verbindungen der obigen Beispiele die Magensauresekretion hemmten, mit Ausnahme jener der Beispiele 25, 40, 41, 43, 42, 44, 46 und 47, welche sich als Magensauresekretionstimulantien erwiesen.

Somit sind 2-2-Pyridyläthyl7-benzimidazol, 2-2-Pyridylmethyl7-imidazolin, 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazol, 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazolin, 2-2-Pyridylmethyl7-thiazol, 2-4-Imidazolylmethylthio7-thiazolin und 2-4-(2-Methyl)-thiazolylmethylthio7-imidazolin Magensauresekretionsstimulantien.

509834/1016

2504252

Beispiel 49

Ein Sirup mit einem Gehalt von 2 % (Gewicht/Volumen) aktiver Substanz wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

2- <u>Z-(Pyridylmethyl)-thio</u> 7-4-methylbenzimidazol·HCl	2,0 g
Saccharin	0,6 g
Zucker	30,0 g
Glycerin	5,0 g
Geschmacksstoffe	0,1 g
Athanol, 96 %-ig	10,0 ml
destilliertes Wasser	auf 100,0 ml

Zucker, Saccharin und das Äthersalz wurden in 60 g warmem Wasser aufgelöst. Nach dem Kühlen wurden Glycerin und eine Lösung der Geschmacksstoffe in Athanol zugesetzt. Zu dem Gemisch wurde dann Wasser auf 100 ml zugegeben.

Die oben angegebene aktive Substanz kann auch durch andere pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze ersetzt werden.

Beispiel 50

2-Z-Piperidylmethylthio7-benzimidazol·HCl (250 g) wurde mit Lactose (175,8 g), Kartoffelstärke (169,7 g) und kolloidaler Kieselsäure (32 g) vermischt. Das Gemisch wurde mit einer 10 %-igen Gelatinelösung befeuchtet und durch ein 12-Maschen-sieb granuliert. Nach dem Trocknen wurden Kartoffelstärke

509834/1016

2504252

(160 g) Talcum (50 g) und Magnesiumstearat (5 g) zugemischt, und das so erhaltene Gemisch wurde zu Tabletten (10 000) gepräst, die jeweils 25 mg Substanz enthielten. Die Tabletten wurden auf dem Markt mit einer Bruchlinie verkauft, um eine andere Dosierung als 25 mg oder ein Vielfaches hier-von zu ermöglichen.

Beispiel 51

Granalien wurden aus 2-2-Benzimidazolylmethylamino-7-imida-zolinyl-p-hydroxybenzoat (250 g), Lactose (175,9 g) und einer alkoholischen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (25 g) hergestellt. Nach der Trockenstufe wurden die Granalien mit Talcum (25 g), Kartoffelstärke (40 g) und Magnesiumstearat (2,50 g) vermischt und zu 10 000 biconvexen Tabletten gepräst. Diese Tabletten wurden zunächst mit einer 10 %-igen Alkohollösung von Shellac und darauf mit einer wässrigen Lösung, die Saccharose (45 %), Gummi arabicum (5 %), Gelatine (4 %) und Farbstoff (0,2 %) enthält, überzogen. Talcum und Puderzucker wurden verwendet, um nach den ersten fünf Überzügen zu bepudern. Der Überzug wurde dann mit einem 66 %-igen Zuckersirup überzogen und mit einer 10 %-igen Carnauba-Wachslösung in Tetrachlorkohlenstoff poliert.

Beispiel 52

2-2-(Pyridylmethyl)-amino-7-thiazolylhydrochlorid (1 g), Natriumchlorid (0,8 g) und Ascorbinsäure (0,1 g) wurden in einer ausreichenden Menge von destilliertem Wasser aufgelöst,

509834/1016

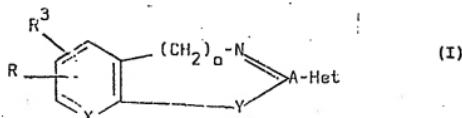
2504252

um 100 ml Lösung zu ergeben. Diese Lösung, welche 10 mg aktive Substanz je ml enthielt, wurde zum Füllen von Ampullen verwendet, welche durch Erhitzen während 20 Minuten auf 120°C sterilisiert wurden.

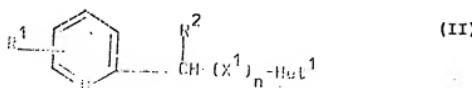
509834/1016

P a t e n t a n s p r ü c h e

(1) Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, Carboxygruppen, Carboalkoxygruppen, Carboalkoxylalkylgruppen, Carbamoylgruppen, Carbamoylalkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Hydroxyalkylgruppen oder Acylgruppen in irgendeiner Stellung bedeuten, X =CH oder =N- bedeutet, Y =NR⁴, =CH₂, -CH=CH- oder -CH₂NH- bedeutet, worin R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe oder Carboalkoxygruppe ist, o 0 oder 1 bedeutet, A eine geradkettige oder verzweigtkettige Kette bedeutet, die in der verbindenden Kette S, N oder nur C enthält, und Het eine 2-Imidazolylgruppe, 2-Imidazolinylgruppe, 2-Thiazolylgruppe, 2-Thiazolinylgruppe, 2-Chinolylgruppe, 2-Piperidylgruppe oder 2-Pyridylgruppe bedeutet, die auch substituiert sein können, der allgemeinen Formel II



worin R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, Carboxygruppe, Carboalkoxygruppe, Carboalkoxyalkylgruppe, Carbamoylgruppe, Carbamoylalkylgruppe, Hydroxylgruppe, Alkoxygruppe, Hydroxylalkylgruppe oder Acylgruppe in irgendeiner Stellung bedeutet, R² ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, x¹ =S oder =NH bedeutet, n = 0 oder 1 bedeutet und Het¹ eine 2-Oxazolinylgruppe, 2-Imidazolylgruppe, 2-Imidazolinylgruppe, 2-Thiazolylgruppe oder 2-Thiazolinylgruppe bedeutet, die auch substituiert sein können, oder der allgemeinen Formel III



worin Het² eine Imidazolylgruppe oder Thiazolylgruppe und Het³ eine Imidazolinylgruppe oder Thiazolinylgruppe bedeutet, und deren therapeutisch verträgliche Salze.

2. Heterocyclische Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I und deren Salze, worin, wenn Het 2-Pyridyl, A -SCH₂-, Y =NH und X =CH- bedeutet, R und R³ nicht beide Wasserstoffatome, nicht 5-CH₃ und 6-CH₃, nicht Wasserstoff und 5-NO₂, nicht Wasserstoff und 5-Cl bedeuten und, wenn Het 2-Pyridyl, A -SCH₂-, Y =NH und X =N- bedeutet, R und R³ nicht beide Wasserstoffatome bedeuten.

3. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 und 2 der Formel I, worin R ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe, Methoxygruppe, Acetylgruppe, Carboxygruppe oder Carbäthoxygruppe bedeutet, R³ ein

2504252

Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Chloratom bedeutet, X =CH- oder =N- bedeutet, Y =NR⁴ oder -CH₂NH- bedeutet, wobei R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Acetylgruppe oder eine Carbomethoxygruppe bedeutet, o O oder 1 ist, A -SCH₂- bedeutet und Het eine gegebenenfalls durch Methyl oder Chlor substituierte 2-Pyridylgruppe, eine 2-Piperidylgruppe oder 2-Chinolylgruppe bedeutet.

4. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 3 der allgemeinen Formel I, worin R und R³ Wasserstoffatome bedeuten, X =CH-, Y -CH=CH- oder =NH bedeutet, o O ist, A -CH₂S- und Het eine 2-Imidazolylgruppe, 2-Imidazolinylgruppe, 2-Pyridylgruppe, 2-Thiazolylgruppe oder 2-Thiazolinylgruppe bedeutet.
5. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 4 der allgemeinen Formel I, worin R und R³ Wasserstoffatome bedeuten, X =CH-, Y =NH, o O, A -CH₂NH- und Het eine 2-Imidazolyl- oder 2-Thiazolinylgruppe bedeutet.
6. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 5 der allgemeinen Formel I, worin R und R³ Wasserstoffatome bedeuten, X =CH-, Y =NH, o O, A -S-CH(CH₃)- und Het eine 2-Pyridylgruppe bedeutet.
7. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 6 der allgemeinen Formel I, worin R und R³ Wasserstoffatome bedeuten, X =CH-, Y =NH, o O, A -CH₂CH₂- und Het eine 2-Pyridylgruppe bedeutet.

- 40 -

509834/1016

2504252

8. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 7 der allgemeinen Formel I, worin R und R³ Wasserstoffatome bedeuten, X =CH-, Y =NH, O O, A -CH=CH- und Het eine 2-Pyridylgruppe bedeutet.

9. 2-2-Pyridylmethylthio7-(4-methyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

10. 2-2-Pyridylmethylthio7-(4,6-dimethyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

11. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-äthyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

12. 2-2-Pyridylmethylthio7-(4-methyl, 6-chlor)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

13. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-methoxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

14. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-hydroxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

15. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-acetyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

16. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-carboxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

2504252

17. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-carbäthoxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
18. 2-2-(6-Methyl)-pyridylmethylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
19. 2-2-(6-Chlor)-pyridylmethylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
20. 2-2-(4-Chlor)-pyridylmethylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
21. 2-2-(5-Methyl)-pyridylmethylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
22. 2-2-Piperidylmethylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
23. 2-2-Chinolylmethylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
24. 2-2-Pyridylmethylthio7-(5-hydroxymethyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
25. 2-2-Chinolylmethylthio7-imidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
26. 2-2-Benzimidazolylmethylamino7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

- 42 -

2504252

27. 2-2-Benzimidazolylmethylthio7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

28. 2-2-Benzimidazolylmethylthio7-pyridin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

29. 2-2-Benzimidazolylmethylthio7-thiazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

30. 2-2-Benzimidazolylmethylthio7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

31. 2-2-Pyridyl-(methyl)-methylthio7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

32. 2-2-Benzimidazolylmethylamino7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

33. 2-2-Pyridyläthenyl7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

34. 2-2-Pyridylmethylthio7-(N-acetyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

35. 2-2-Pyridylmethylthio7-(N-methoxycarbonyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

36. 2-2-Pyridylmethylthio7-3H-chinazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

2504252

37. 2-2-Pyridylmethylthio7-(4,5-benz)-1,3-homo-piperazin-1-en und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

38. 2-2-Pyridyläthyl7-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

39. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel II, worin R¹ und R² Methylgruppen oder Wasserstoffatome bedeuten, X¹ -S- und Het¹ eine 2-Imidazolinylgruppe und Het¹ eine 2-Imidazolinylgruppe, 2-(4-Methyl)-imidazolinylgruppe, 2-(1-Methyl)-imidazolinylgruppe, 2-Oxazolinylgruppe, 2-Thiazolylgruppe oder 2-Thiazolinylgruppe bedeutet,

40. Heterocyclische Verbindungen und deren Salzen nach Anspruch 1 und 39 der allgemeinen Formel II, worin R¹ und R² Wasserstoffatome bedeuten, n = 0 ist und Het eine 2-Thiazolinylgruppe, 2-Imidazolinylgruppe oder 2-(4-Methyl)-thiazolylgruppe bedeutet.

41. Heterocyclische Verbindungen nach Anspruch 1 und 39 bis 40 der allgemeinen Formel II, worin R¹ und R² Wasserstoffatome bedeuten, X¹ =NH bedeutet und Het¹ eine 2-Thiazolyl- oder 2-Thiazolinylgruppe bedeutet.

42. 2-2-Pyridylmethylthio7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

2504252

43. 2-2-Pyridyl-(methyl)-methylthio7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

44. 2-2-(6-Methyl)-pyridyl-methylthio7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

45. 2-2-Pyridylmethylthio7-(4-methyl)-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

46. 2-2-Pyridylmethylthio7-(1-methyl)-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

47. 2-2-Pyridylmethylthio7-imidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

48. 2-2-Pyridylmethylthio7-oxazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

49. 2-2-Pyridylmethylthio7-thiazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

50. 2-2-Pyridylmethylthio7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

51. 2-2-Pyridylmethyl7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

52. 2-2-Pyridylmethyl7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

53. 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

54. 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

55. 2-2-Pyridylmethyl7-(4-methyl)-thiazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

56. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel III, worin Het² eine 4-(2-Methylthiazolyl)-gruppe, eine 4-Imidazolylgruppe oder 4-Thiazolylgruppe bedeutet und Het³ eine 2-Imidazolinylgruppe oder 2-Thiazolinylgruppe bedeutet.

57. 2-4-(2-Methyl)-thiazolylmethylthio7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

58. 2-4-Imidazolylmethylthio7-thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

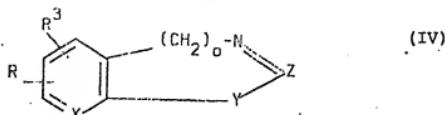
59. 2-4-Thiazolylmethylthio7-imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

60. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen und deren Salzen nach Anspruch 1 bis 59, dadurch gekennzeichnet-

2504252

net, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

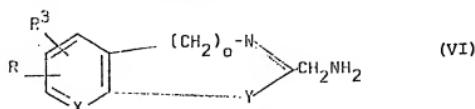


worin R, R³, o, X und Y die obige Bedeutung haben und Z
SH, NH₂ oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe,
vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom,
bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin Het die obige Bedeutung hat und z¹ eine reaktive
veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom,
besonders ein Chloratom, oder SH oder NH₂ bedeutet, umsetzt
oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin R, R³, X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit
einer Verbindung der allgemeinen Formel VII

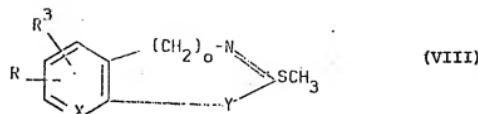


worin Het die obige Bedeutung hat, umsetzt oder

509834/1016

2504252

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII

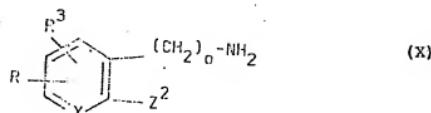


worin R, R³, X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit
einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



worin Het die obige Bedeutung hat, umsetzt oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



worin R, R³, X und o die obige Bedeutung haben und Z²
NH₂ bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



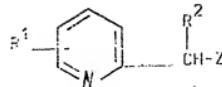
worin Het die obige Bedeutung hat und D eine verzweigt-
kettige oder geradkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeu-
tet, umsetzt und jeweils Verbindungen der allgemeinen For-
mel I gewinnt oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel XII

509834/1016

B&G ORIGINAL

2504252



(XII)

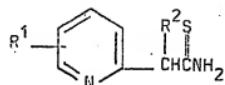
worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben und Z SH , NH_2 oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII

Z^1 -Het 1

(XIII)

worin Het 1 die obige Bedeutung hat und Z^1 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, oder SH oder NH_2 bedeutet, umsetzt oder

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



(XIV)

worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV

$NH_2CH_2CH_2NH_2$

(XV)

umsetzt oder

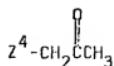
g) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV, worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI

509834/1016

BAD ORIGINAL

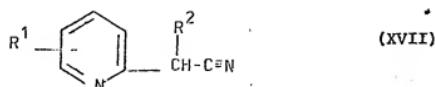
2504252

(XVI)



worin Z^4 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom bedeutet, umsetzt oder

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII

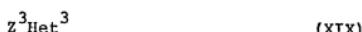


worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV umsetzt und dabei jeweils eine Verbindung der allgemeinen Formel II gewinnt oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



worin Het^2 die obige Bedeutung hat und Z^2 SH oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX



worin Het^3 die obige Bedeutung hat und Z^3 eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, oder die Gruppe SH bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt und

509834/1016

2504252

bei den Methoden a) bis e) gegebenenfalls die entstehende Base in ein Säureadditionssalz derselben oder das entstehende Salz in dessen freie Base überführt.

61. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine heterocyclische Verbindung oder deren pharmazeutisch verträgliches Säure-additionssalz nach Anspruch 1 bis 59 in einer therapeutisch wirksamen Menge, vorzugsweise in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial.
62. Arzneimittel nach Anspruch 61 mit einem Gehalt von 0,1 bis 95 Gew.-% der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59.
63. Arzneimittel nach Anspruch 62 für Injektionen mit einem Gehalt von 0,5 bis 20 Gew.-% der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59.
64. Arzneimittel nach Anspruch 62 für parenterale Verabreichung, bestehend aus einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Salzes der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59 in einer Menge von etwa 0,5 bis 10 Gew.-%
65. Arzneimittel nach Anspruch 62 für orale Verabreichung mit einem Gehalt von 0,2 bis 50 Gew.-% der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59.

509834/1016

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.